FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967 THÈSE n° 17

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Armèn DAOUDLARIAN

né le 28 septembre 1932 à Paris XIVe

1967

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LA PERFUSION LYMPHATIQUE DANS LES TUMEURS MALIGNES EN UROLOGIE

Président : M. ABOULKER, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Armèn DAOUDLARIAN

né le 28 septembre 1932 à Paris XIVe

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LA PERFUSION LYMPHATIQUE DANS LES TUMEURS MALIGNES EN UROLOGIE

Président : M. ABOULKER, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN	Georges BROUET.
1er ASSESSEUR	Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR	Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Laribosière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique . .	GOUYGOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique . . SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)
Conseillers administratifs . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

En souvenir de mon Père,

dont la vie m'a été un exemple,
et qui me fut d'un immense soutien
affectif, moral, aussi bien que matériel.

A ma Mère, qui par son courage et sa générosité

m'a permis de poursuivre mes études.

A ma Femme et à mes enfants

auxquels je consacre tous mes efforts.

A Monsieur le Professeur ABOULKER

Qui m'a fait le grand honneur
de bien vouloir présider cette thèse,
et de m'accepter dans son Service.

A Monsieur le Docteur L O U P

qui fut et est toujours mon Maître,
et à qui je garde une pensée
profondément affectueuse.

A Monsieur le Docteur S C H E R E R

pour sa bienveillante indulgence
et pour l'enseignement qu'il continue
à m'apporter.

A Messieurs les Docteurs FRENTZ et TURPYN,

pour leur précieuse collaboration
dans le domaine radiologique.

A Monsieur le Docteur THEPOT,

qui m'a initié à cette technique
thérapeutique.

Qu'ils soient assurés de ma sincère amitié.

LA PERFUSION LYMPHATIQUE DANS LES TUMEURS MALIGNES EN UROLOGIE

La perfusion lymphatique par produit cytostatique est une méthode thérapeutique originale, préconisée et utilisée depuis quelques années à l'Hôpital Saint-Michel à Paris.

Des résultats encourageants ont été récemment publiés par le Pr LEVILLAIN et Collaborateurs et par le Dr THEPOT.

Il nous a paru intéressant d'utiliser ce traitement en Urologie, dans certaines tumeurs malignes évoluées, en groupant 2 sortes d'affections :

- d'une part, les tumeurs facilement métastatiques qui ont été :
  - . 4 tumeurs du testicule
  - . 1 tumeur de l'urètre;
- d'autre part, les tumeurs de la vessie, qui sont surtout d'évolution locorégionale.

Dans tous les cas, la perfusion lymphatique continue par produit cytostatique a été complémentaire du traitement chirurgical ou radiothérapique et d'une chimiothérapie générale anti-néoplasique.

RAPPEL ANATOMIQUE DE LA DISTRIBUTION LYMPHATIQUE DES TUMEURS ENVISAGEES

1 - Pour le testicule

Les vaisseaux lymphatiques montent le long des vaisseaux spermatiques et se jettent dans les ganglions abdomino-aortiques qui s'échelonnent depuis le pédicule rénal jusqu'à la bifurcation aortique.

Parfois un collecteur lymphatique du testicule aboutit à un ganglion iliaque externe placé dans la bifurcation de l'iliaque primitive.

On peut donc dire que les ganglions tributaires du testicule s'étendent depuis l'origine de l'iliaque externe jusqu'au pédicule rénal.

2 - Pour l'urètre

Les vaisseaux lymphatiques de l'urètre spongieux vont aux ganglions inguinaux et iliaques externes.

Ceux de l'urètre membraneux se rendent aux ganglions iliaques externes et hypogastriques.

Enfin les lymphatiques de l'urètre prostatique sont tributaires des mêmes ganglions que les collecteurs lymphatiques de la prostate.

2 - Pour la vessie

Les vaisseaux lymphatiques forment autour d'elle tout un système en réseau.

Des ganglions para-vésicaux entourent la vessie et forment un relais entre les capillaires, les vaisseaux intra-pariétaux et les chaînes principales de drainage, qui sont surtout les ganglions iliaques externes, et en particulier les éléments des chaînes moyenne et interne.

Il est parfois des vaisseaux lymphatiques qui vont aux ganglions hypogastriques ou iliaques primitifs.

Enfin, des lymphatiques nés au voisinage du col vésical se portent en arrière et en haut, et se terminent dans le ganglion de CUNEO et MARCILLE au niveau du promontoire.

TECHNIQUE DE LA PERFUSION LYMPHATIQUE CONTINUE

C'est celle utilisée pour la lymphographie, que nous rappellerons brièvement :

- Injection de Bleu Evans dans le 1er espace inter-digital du pied.
- Repérage et dissection d'un vaisseau lymphatique coloré en bleu, au niveau du 1er espace inter-métatatsien, après anesthésie locale à l'Ω-diéthylamino-2-6-diméthyl acétanilide.

- Introduction d'une fine aiguille de 4/10 de millimètre, à biseau moyen et dont les bords ont été préalablement émoussés, cette aiguille étant reliée à un cathéter de 50 cm de long et préalablement purgé avec du Lipiodol ultra-fluide.

- Fixation de l'aiguille par 2 ligatures de soie.

- Injection de 15 ml de Lipiodol ultra-fluide sous pression modérée

- Contrôle radiographique des relais ganglionnaires inguinaux, iliaques, abdomino-aortiques, du canal thoracique et du creux sus-claviculaire.

- Contention de l'aiguille et du cathéter par un pansement plâtré et fenêtré, bloquant la cheville en position intermédiaire.

La perfusion lymphatique par le produit cytostatique est alors entreprise :

- On laisse en perfusion continue un flacon de 250 ml de sérum physiologique, à un débit de 5 à 10 gouttes par minute, de façon à entretenir la perfusion.

- On lui substitue 3 fois par jour et à un rythme rapide, 100 mg de Cyclophosphamide (Endoxan), soit une administration de 300 mg par jour par cette voie lymphatique.

- Il n'est pas possible de laisser la Cyclophosphamide en perfusion continue pour la journée, le produit perdant, une fois dilué, son activité totale en quelques heures.

Dans nos cas, la perfusion lymphatique continue a duré en moyenne 6 jours. Elle a été bilatérale dans 3 cas, mais de façon successive, d'abord d'un côté puis de l'autre.

L'intérêt théorique de l'apport lymphatique de produit cytostatique paraît double :

- D'abord, la concentration du produit utilisé est par cette voie bien plus importante au niveau des relais ganglionnaires drainant le territoire de la tumeur.

- Ensuite, il semble qu'avant l'acte opératoire, le caractère anti-inflammatoire puisse être atténué, et que l'action anti-néoplasique du produit évite pour une part la diffusion de cellules cancéreuses, diffusion créée par l'acte opératoire lui-même.

INCIDENTS - ACCIDENTS

Il n'a jamais été constaté, dans nos cas, ni infection, ni phlébite, ni oedème du membre inférieur perfusé.

Dans 2 cas, une douleur transitoire a été ressentie à la cuisse et au mollet, douleur due à la rupture d'un vaisseau lymphatique; il n'y a pas eu de conséquence notable à cette rupture et la perfusion lymphatique a pu être poursuivie.

Aucune modification de la numération globulaire et de la formule sanguine n'a été constatée.

L'absence totale de troubles digestifs a témoigné de la très bonne tolérance de la Cyclophosphamide administrée par voie lymphatique, comparativement aux troubles fréquents qui surviennent lorsque ce produit est administré par voie veineuse, même à des doses inférieures.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

A - Premier groupe : tumeur du testicule et de l'urètre

Observation n° 1 - M. FOR... 32 ans. Séminome

Tumeur du testicule gauche apparue progressivement.

En Mai 1965 : orchidectomie gauche après ligature première du cordon à l'orifice inguinal profond.

On note opératoirement une hypervascularisation assez importante entourant une tumeur bosselée de la taille d'une orange.

A la coupe, il s'agit d'une tumeur régulière, de coloration chamois, où l'on ne reconnaît plus de tissu glandulaire normal.

L'examen histologique permet de reconnaître une prolifération tumorale maligne, formée d'éléments à cytoplasme clair, à noyaux ovalaires, présentant parfois des monstruosités. Ces éléments en petits lobules et en papilles ébauchées permettent de porter le diagnostic de séminome. Le stroma inflammatoire est remanié par de nombreux phénomènes de nécrose et d'hémorragie. La structure testiculaire a pratiquement disparu.

Une lymphographie à partir du membre inférieur gauche est pratiquée quelques jours après l'intervention et permet de mettre en évidence :
- des ganglions iliaques et de la bifurcation aortique normaux et perméables,
- par contre, au niveau du groupe ganglionnaire abdomino-aortique gauche, du pédicule rénal jusqu'à la bifurcation aortique, il existe un déficit

ganglionnaire avec aspect poly-micro-lacunaire, ce qui affirme l'existence d'un "lymphome" dont l'origine métastatique paraît certaine.

Une perfusion lymphatique au membre inférieur gauche est alors installée pour 6 jours : le malade reçoit en tout par cette voie 1.800 mg de Cyclophosphamide.

Une radiothérapie conventionnelle relaie ce traitement et le malade reçoit, de Mai à Août 1965, 21.000 r répartis en :

- 3.500 r sur le champ inguino-scrotal gauche
- 3.500 r sur le champ abdominal
- 2.500 r sur le champ sacré
- 2.500 r sur le champ lombaire gauche
- 3.000 r sur le champ thoracique inférieur
- 3.000 r sur le champ thoracique supérieur
- 3.000 r sur le champ sus-claviculaire gauche.

En Novembre 1965, le malade est revu en mauvais état général, souffrant de douleurs abdominales profondes et lombaires. Ces douleurs sont devenues permanentes avec des paroxysmes, empêchant le sommeil et nécessitant de fortes doses de calmants et d'opiacés.

A l'examen, on constate une masse abdominale profonde, latéro-vertébrale gauche, qui est ferme, non mobile et sensible à la palpation.

Cette masse entraîne un refoulement et une compression de l'uretère gauche :

- à l'urographie I.V., le rein gauche ne sécrète plus;
- à l'urétéro-pyélo-graphie rétrograde, on objective ce refoulement avec dilatation des cavités excrétrices rénales gauches.

Une aortographie combinée à cet examen révèle un refoulement à droite de l'aorte.

Une nouvelle perfusion lymphatique est réinstallée, d'abord à gauche puis à droite : la dose totale de Cyclophosphamide reçue étant de 6.600 mg.

Au bout de 3 jours à partir du début de cette perfusion, on constate une disparition presque totale des douleurs : aucune médication calmante ou opiacée n'est nécessaire et le sommeil est redevenu normal.

Un curage ganglionnaire est alors tenté, mais l'exérèse est impossible, la masse adhérant fortement aux plans et organes voisins, et en particulier à l'aorte.

Un prélèvement permet un examen histologique : les fragments examinés sont constitués de tissu scléro-adipeux envahi par des plages d'éléments anormaux faites de cellules à cytoplasme, le plus souvent clair. Les phénomènes de nécrose et les anomalies cytoplasmiques sont nombreuses. Il s'agit de métastases d'un séminome dont la structure ganglionnaire est méconnaissable. Les anomalies observées sont celles que l'on note après traitement physique ou chimique.

Le malade quitte alors le service en assez bon état général et ne souffrant plus.

En conclusion de cette observation, il faut noter que le traitement classique par agent physique des métastases ganglionnaires de ce séminome n'a apporté aucun résultat positif, et que, seule en fait, la perfusion lymphatique a fait disparaître les douleurs de façon rapide et durable.

*
* *

Observation n° 2 - M. BER..., 39 ans. Dysembryome.

Tumeur du testicule gauche découverte fortuitement.

En Mai 1963 : orchidectomie gauche.

L'examen histologique permet de reconnaître, au contact d'un testicule dédifférencié, des îlots tumoraux nécrosés au sein desquels on trouve des tubes glandulaires et des amas mésenchymateux qui sont en faveur d'un dysembryome simplifié, dont la malignité est histologiquement évidente.

La lymphographie pratiquée au membre inférieur gauche révèle un déficit ganglionnaire abdomino-aortique gauche avec, par plages, un aspect poly-micro-lacunaire, une voie de dérivation latéro-aortique droite et une stase lymphatique sous-jacente avec dilatation.

Cliniquement, on ne perçoit pas de masse abdominale profonde, mais il existe des douleurs vives à gauche.

Une perfusion lymphatique au membre inférieur gauche est installée pour 7 jours : le malade recevant par cette voie 2.400 mg de Cyclophosphamide. On ne constate là encore ni troubles digestifs, ni modification de la formule sanguine-numération globulaire.

Les douleurs cèdent rapidement.

Un curage ganglionnaire est alors entrepris : la dissection est opératoirement facile et on enlève aisément les ganglions lombo-aortiques gauches depuis le pédicule rénal jusqu'aux ganglions iliaques externes.

L'examen histologique confirme l'envahissement métastatique et il existe une réaction histiocytaire et macrophagique autour de vésicules optiquement vides, en rapport avec l'exploration lipiodolée. On retrouve les aspects particuliers constatés après perfusion de produit cytostatique.

Un traitement physique complète ce curage ganglionnaire et le malade reçoit 20.000 r en champs répartis.

En février 1964 : l'état général s'est très altéré et l'on constate une asthénie importante, un amaigrissement, des douleurs diffuses et une dyspnée presque permanente.

A la radiographie pulmonaire, de nombreuses métastases sous forme de lâcher de ballons bilatéral sont mises en évidence.

Une nouvelle perfusion lymphatique est réinstallée pour 7 jours : 2.100 mg de Cyclophosphamide étant injectés par cette voie.

Les douleurs s'atténuent de façon très nette, de même que la dyspnée, bien que radiologiquement les métastases pulmonaires s'accroissent de volume.

Le malade décède en mai 1964 dans un état cachectique.

Dans cette observation il faut constater deux faits particuliers :

- il semble que la perfusion lymphatique pratiquée la première fois ait facilité le curage ganglionnaire,
- l'action sur les douleurs de la seconde perfusion a été nette; de même la dyspnée malgré l'extension radiologique des métastases pulmonaires, a régressé.

Observation n° 3 - M. DUP..., 31 ans. Séminome

Tumeur du testicule droit.

En Décembre 1964, orchidectomie droite.

L'examen histologique précise qu'il s'agit d'une prolifération tumorale maligne à type de séminome spermatocytaire qui envahit largement les structures normales.

La lymphographie ne décèle pas d'anomalie ganglionnaire pouvant évoquer une métastase radiologiquement décelable.

Une perfusion lymphatique de 6 jours permet d'administrer par cette voie 1.800 mg de Cyclophosphamide.

Une radiothérapie suit ce traitement et le malade reçoit comme dose totale 21.000 r.

Ce malade est revu régulièrement : l'état général est excellent, il n'existe pas de métastase décelable et aucune douleur.

Une radiographie de contrôle 18 mois après la lymphographie retrouve les ganglions lombo-aortiques opacifiés. Il n'y a pas de variation morphologique avec les radiographies précédentes.

Dans ce cas, on peut penser que l'évolution de ce séminome a été stoppée par la combinaison des divers traitements pratiqués, le recul n'étant toutefois pas suffisamment important pour affirmer la guérison.

*
* *

Observation n° 4 - M. CAS..., 54 ans. Séminome

Orchidectomie droite pour tumeur du testicule en Décembre 1964.

L'examen histologique confirme qu'il s'agit d'un séminome typique à éléments cellulaires monomorphes à noyau central et à cytoplasme basophile.

La lymphographie, dans ce cas, ne décèle aucune atteinte ganglionnaire.

Toutefois, il existait des douleurs abdominales droites, mais peu intenses et non permanentes.

Une perfusion lymphatique de 5 jours au membre inférieur droit permet d'administrer 1.500 mg de Cyclophosphamide; les douleurs disparaissent totalement en quelques jours.

Là encore, une radiothérapie relaie ce traitement : le malade recevant 18.000 r.

Après 2 ans de recul, on ne constate aucune évolution défavorable.

*
* *

Observation n° 5 - M. LEB..., 66 ans. Tumeur de l'urètre

Ce malade est adressé en Juillet 1964 pour hématurie totale avec légère dysurie et douleurs urétrales.

A l'examen, il existe une masse périnéale dure, non mobile, et sensible à la palpation. La peau à son niveau est normale.

On note enfin une adénopathie inguinale droite, sensible, de la taille d'une noix, fixe sur les plans profonds mais n'adhérant pas à la peau.

L'exploration de l'urètre par bougie précise qu'il existe un rétrécissement au niveau de cette masse périnéale, et une émission de débris sphacéliques avec hémorragie se produit à la suite de cet examen.

L'urographie I.V. ne note aucune anomalie rénale, urétérale ou vésicale.

Par contre, l'urétrographie rétrograde confirme le rétrécissement qui est irrégulier et sinueux.

Intervention en Août 1964 :

1 - Cystostomie sus-pubienne
2 - Incision périnéale au niveau de la masse. On trouve directement sous la peau une tumeur ligneuse et sphacélique qui s'étend sur 5 cm de long et qui remonte latéralement de chaque côté vers le pubis.

Prélèvement pour examen histologique.

Pose de 12 aiguilles de Radium pour 5 jours.

Drainage par 2 drains latéraux et une mèche médiane.

L'examen histologique précise qu'il s'agit d'un carcinome épidermoïde kératinisant qui infiltre largement les structures sous-jacentes. Le stroma est infiltré d'éléments inflammatoires et est assez grêle.

Une perfusion lymphatique bilatérale et successive est installée, 5 jours à droite, puis 5 jours à gauche : le malade recevant en tout 3.000 mg de Cyclophosphamide.

On observe à la fin de ce traitement une fonte totale de l'adénopathie inguinale droite et une disparition des douleurs uréthrales et périnéales.

Une cobalthérapie relaie ce traitement.

En Décembre 1964, la plaie périnéale est bien cicatrisée, souple et indolore. Il n'y a pas de métastase décelable, ganglionnaire ou autre. Des dilatations progressives par bougie amènent le canal à un calibre de 16/32.

La fermeture de la cystostomie est alors décidée; le malade, dans les suites, urine normalement sans dysurie, au prix d'une petite fistule périnéale qui se ferme progressivement.

En Mars 1966, les dilatations ne sont plus nécessaires. L'état général est excellent et on ne constate aucune récidive tant locale que ganglionnaire.

Dans cette observation, il faut noter :

- là encore, la disparition des douleurs
- la fonte de l'adénopathie
- la stabilisation qu'on peut assurer après 2 ans d'évolution.

*

* *

B - Deuxième groupe : les tumeurs de la vessie

Observation n° 6 - Mme CHA..., 52 ans

Cette malade avait subi en Mai 1963 une hystérectomie totale élargie pour cancer du col de l'utérus.

Elle est adressée dans le service en Juin 1965 pour une hématurie totale avec brûlures mictionnelles, douleurs pelviennes importantes et troubles du transit intestinal à type de crises de constipation.

Au toucher pelvien combiné au palper abdominal, on constate une masse pelvienne importante prédominant surtout à gauche.

La cystoscopie révèle une tumeur vésicale siégeant dans la région de l'orifice urétéral gauche qu'on ne voit pas; cette tumeur est peu proéminente, bourgeonnante et saignante.

A l'urographie I.V., même sur des clichés tardifs, il n'y a pas de sécrétion du rein gauche. Le rein droit sécrète normalement et il n'y a pas de dilatation pyélo-urétérale.

Une intervention est alors tentée, mais l'exérèse de cette masse tumorale s'avère impossible, l'extension locale à la vessie et au colon sigmoïde est trop importante ,mais c'est surtout l'adhérence aux vaisseaux iliaques qui fait renoncer à l'exérèse.

Une perfusion lymphatique bilatérale et successive est installée ; la dose totale de produit cytostatique reçue est de 3.000 mg.

A la fin de ce traitement, les douleurs ont totalement disparu, et en cystoscopie, on constate que l'extension vésicale a régressé de moitié.

Une chimiothérapie anti-mitotique relaie ce traitement, par cures discontinues.

Dans les suites, cette malade, revue régulièrement, ne souffrait plus, bien que la masse pelvienne n'ait pas été modifiée au point de vue volume.

En Avril 1966, la malade revient dans le service en très mauvais état général, mais ne souffrant toujours pas. Le taux d'urée sanguine est à 3,40 g/l avec un ionogramme très perturbé. Cette urémie était due à une compression de l'uretère droit par la masse tumorale pelvienne. De plus, il existe une fistule recto-vaginale.

Grâce à des perfusions de Mannitol, de sérum salé et à une correction des troubles ioniques, le taux d'urée sanguine est ramené progressivement à 0,34 g/l.

On décide alors, du fait des crises de subocclusion et de la menace de nouvelle compression urétérale droite, de pratiquer à Droite une urétérostomie cutanée et à gauche un anus iliaque.

En Août 1966, la malade rentre chez elle en assez bon état général, ne souffrant toujours pas.

Dans ce cas il est possible d'affirmer :
- la rétrocession des douleurs, rétrocession durable et constante
- une survie notable avec un assez bon état général
- l'absence de métastase autre que locale, décelable.

*
* *

Observation n° 7 - M. MAR..., 74 ans

Polypose vésicale récidivante suivie et traitée par électrocoagulation endoscopique depuis 1959.

En Mai 1964, nouvelle récidive révélée par hématurie et cystite. Toutefois en cystoscopie, l'aspect bourgeonnant et sphacélique d'une tumeur à base large, siégeant en arrière de l'orifice urétéral gauche, fait préjuger d'une dégénérescence maligne.

Au toucher pelvien combiné au palper abdominal, il existe une discrète mais nette infiltration postéro-latérale gauche.

En Juin 1964, une cystectomie partielle avec implantation d'aiguilles de Radium est pratiquée.

L'examen histologique confirme qu'il s'agit d'un processus tumoral malin assez mal différencié, mais dont les structures permettent cependant de le rapprocher d'un épithélioma excréto-urinaire typique avec envahissement massif sur certains prélèvements. Le stroma est grêle.

Une perfusion lymphatique au membre inférieur gauche est installée pour 6 jours : la dose de Cyclophosphamide reçue est de 1.800 mg.

Il n'y a aucune régression des douleurs et 2 mois après, une importante récidive locale est constatée avec une infiltration postérieure importante.

Les hématuries sont devenues incoercibles et le rein gauche est muet à l'urographie intra-veineuse.

Le malade décède peu après dans un état cachectique.

*
* *

Observation n° 8 - M. SUC..., 59 ans.

Polypose vésicale suivie et traitée depuis 1955.

En Mars 1964, douzième récidive révélée par hématurie, mais avec des douleurs pelviennes importantes.

A la cystoscopie, il existe de nombreuses repousses avec toutefois un doute macroscopique d'une dégénérescence maligne d'une des localisations.

Une électrocoagulation endoscopique et un examen histologique des fragments sont pratiqués. L'étude des fragments confirme la dégénérescence maligne.

Une perfusion lymphatique de 8 jours au membre inférieur gauche, du côté de la dégénérescence, est entreprise : le malade reçoit en tout 2.400 mg de Cyclophosphamide.

Les douleurs pelviennes ne régressent aucunement et 1 mois après, il existe une importante récidive locale gauche avec ténesme vésical et rectal. On constate au toucher-palper une masse pelvienne gauche du volume d'une grosse orange et à l'urographie I.V. le rein gauche est muet.

Les douleurs deviennent telles qu'une intervention neuro-chirurgicale à visée antalgique est pratiquée. Les suites immédiates sont bonnes, mais 2 mois plus tard, les douleurs réapparaissent et le malade décède en Janvier 1965.

Observation n° 9 - M. CRO..., 68 ans

Il s'agit dans ce cas d'une tumeur primitive de vessie révélée en Mars 1964 par une hématurie totale avec caillots et douleurs pelviennes.

En cystoscopie, il existe une tumeur bourgeonnante, saignante et siégeant en arrière de l'orifice urétéral gauche.

On pratique une cystectomie partielle avec implantation de 5 aiguilles de Radium qu'on laisse 5 jours.

L'examen histologique précise qu'il s'agit d'une tumeur maligne de type excréto-urinaire assez mal différenciée et qui infiltre largement le muscle, atteignant la séreuse et l'envahissant. Le stroma est très grêle et les remaniements hémorragiques et nécrotiques sont nombreux.

Une perfusion lymphatique de 7 jours à gauche est installée; la dose reçue de Cyclophosphamide est de 2.100 mg. Aucune cédation des douleurs n'est constatée.

En Novembre 1964, une récidive locale importante est constatée à gauche surtout, avec rein gauche muet et une importante urétéro-hydronéphrose droite.

On pratique alors en Décembre 1964 une urétérostomie cutanée bilatérale, mais le malade décède peu après.

*
* *

Observation n° 10 - M. PER..., 54 ans

Il s'agit dans ce cas d'une polypose vésicale dégénérée, occupant toute la moitié gauche de la vessie en Janvier 1965.

Il existe d'importantes douleurs pelviennes, mais comme l'état général est assez bon, on tente avant l'intervention une perfusion lymphatique qui dure 8 jours : la dose de produit cytostatique administré est de 2.400 mg.

On pratique en Février 1965 une cysto-prostatectomie totale avec curage ganglionnaire iliaque bilatéral, suivie d'une iléo-néo-cysto-plastie.

L'examen histologique précise que la pièce opératoire a été étudiée sur 3 types de prélèvements :

1) Un premier type comporte des prélèvements coupés horizontalement par rapport au grand axe de la vessie, depuis la zone médiane jusqu'à son flanc gauche avec l'atmosphère cellulo-graisseuse et ganglionnaire voisine.

A ce niveau, il existe une volumineuse prolifération tumorale maligne de structure papillaire et de morphologie excréto-urinaire.

L'envahissement de tous les plans de la paroi est manifeste et à son niveau existe quelques thromboses veineuses cruoriques en partie organisées.

Le stroma-réaction y est faible et de caractère fibro-blastique.

2) Un deuxième type de prélèvement a été effectué depuis la ligne médiane vers le flanc droit de la vessie; on y retrouve la même prolifération tumorale et son envahissement de tous les plans de la paroi.

Les caractères morphologiques sont les mêmes que précédemment.

Les prélèvements prostatiques n'ont pas permis de retrouver d'envahissement tumoral.

3) Enfin les formations ganglionnaires prélevées isolément à la pièce opératoire sont le siège de remaniements classiques après exploration lipiodolée et on retrouve les caractères particuliers rencontrés après perfusion de produit cytostatique.

Il n'existe pas de métastase à leur niveau.

Les suites opératoires sont très perturbées. Au 15ème jour, survient une péritonite occlusive qui oblige à une réintervention. Puis une fistule du grêle se produit, entraînant une issue fatale.

*
* *

C O N C L U S I O N

La perfusion lymphatique continue par produit cytostatique en association avec les traitements classiques des tumeurs malignes en Urologie nous a permis de constater plusieurs faits.

Son intérêt paraît certain dans le premier groupe de tumeurs, c'est-à-dire celles dont l'extension est considérée comme se faisant surtout par voie lymphatique.

En effet, dans l'observation n° 1, on a constaté, dès le 3ème jour de la perfusion lymphatique, une régression totale et durable des douleurs, alors que, contrairement aux résultats obtenus dans les métastases ganglionnaires de séminome par le traitement habituel par agent physique, la masse métastatique ganglionnaire avait augmenté de volume et entraînait des douleurs très vives que rien ne calmait.

Cet effet antalgique a été retrouvé dans l'observation n° 2 et sans qu'on puisse l'expliquer, la perfusion lymphatique a, semble-t-il, atténué de façon assez nette la dyspnée provoquée par les métastases pulmonaires bilatérales.

Enfin dans l'observation n° 5 (tumeur de l'urètre), la masse ganglionnaire inguinale a totalement disparu, et là encore les douleurs ont disparu rapidement.

Quant aux processus inflammatoires péri-néoplasiques, il semble qu'ils aient été atténués par la seule action de la perfusion lymphatique : ainsi dans l'observation n° 2, la dissection de la masse ganglionnaire lombo-aortique a été aisée, alors que le plus souvent les adhérences des métastases néoplasiques sont notables.

Il nous paraît ainsi justifier que toute tumeur du testicule, et surtout le dysembryome dégénéré, doit bénéficier d'une perfusion lymphatique suivie d'un curage ganglionnaire.

L'effet sur l'évolution néoplasique elle-même n'a pu être précisée, mais il semble que sur des lésions au début, l'action de la perfusion lymphatique ne pourrait être que bénéfique.

D'autre part, il est un point important sur lequel nous voudrions insister : il serait souhaitable que toute tumeur qui a bien réagi à une première perfusion lymphatique soit à nouveau perfusée à intervalle régulier, que ce soit en un temps pré-opératoire ou post-opératoire. On peut en effet très facilement réinstaller une nouvelle perfusion lymphatique au membre inférieur au-dessus de la précédente.

Ainsi, pour les tumeurs du testicule et de l'urètre, on peut conclure à de bons résultats en ce qui concerne les douleurs et les métastases ganglionnaires.

Pour les tumeurs de la vessie, l'effet antalgique a été également été retrouvé, mais seulement dans le cas d'une extension vésicale d'une tumeur génitale d'une malade.

L'évolution locale n'a pas été dans ce cas transformée et a progressé peu à peu; mais il n'y a pas eu d'apparition de métastase autre et l'on peut penser que la perfusion lymphatique l'a peut-être évitée.

Quant aux tumeurs de la vessie, qu'il s'agisse de tumeur primitive ou de polypose vésicale dégénérée, ni l'effet antalgique, ni l'effet local n'ont été retrouvés. Les tumeurs de la vessie possent en effet un problème thérapeutique particulier, du fait qu'elles sont surtout d'évolution loco-régionale, envahissant de proche en proche le tissu vésical et le tissu sous-péritonéal, comprimant les uretères et atteignant même parfois la paroi abdominale et les organes voisins. Par contre, les tumeurs de la vessie ne donnent que peu de métastases ganglionnaires importantes.

En tous cas, dans nos observations de tumeur pure de la vessie, aucun effet de la perfusion lymphatique n'a été noté.

La perfusion lymphatique à partir du membre inférieur ne peut atteindre le réseau et les ganglions para-vésicaux, encore que la circulation

lymphatique ne soit pas entièrement bien connue, et que des voies rétrogrades à partir des chaînes iliaques puissent peut-être exister.

L'intérêt de la perfusion lymphatique continue par produit cytostatique semble certain et nous paraît justifier son emploi comme traitement d'appoint dans certaines tumeurs malignes en Urologie.

*
* *

Vu, le Présidcnt de Thèse :

M. ABOULKER

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
M. J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

ABBES M., MARTIN E., PELLEGRINO A.
La lymphographie en cancérologie
Exp. Scient. Française, 1964, Paris.

ARIEL W.M., SHERMAN A. et ARNESON A.
Further results obtained in treatment of cancer of cervix with radiogold.
A.J. Obst. Gyn. 1955.

ARIEL I.M. et RESNICK M.I.
The intralymphatic infection of cancer destroying agents.
Surge. 1964.

DARGENT M., PAPILLON J., CHASSARD J.L., SAMIN F.
Perspectives offertes par la lymphographie en cancérologie.
Lyon Chir. 1962.

LE BLAYE O.
Introduction de substances étrangères dans le système lymphatique.
Thèse, 1965, Paris.

LEVILLAIN R., CLUZAN R., FRENTZ F., MAEDER, de MAUBLANC C., THEPOT J., TURPYN.
La perfusion lymphatique dans le traitement des néoplasies malignes à un stade avancé (note préliminaire).
Ann. Sc. Univ. Besançon, 1962.

LEVILLAIN R., CLUZAN R., LE BLAYE O., de MAUBLANC C., FRENTZ F., TURPYN L.
La perfusion endolymphatique de substances antimitotiques dans le traitement palliatif des néoplasies malignes.
J. de Médecine de Besançon, 1966.

ROUVIERE
Anatomie humaine descriptive et topographique.
T. 2, 1954.

ROUVIERE
Anatomie des lymphatiques de l'homme.
1932.

THEPOT J.
A propos du traitement des tumeurs malignes par chimiothérapie endolymphatique continue.
Mém. Acad. Chir. 1965.

*
* *

BIBLIOGRAPHIE

ABBÉ M., MARTIN R., PELLEGRINO A.
La lymphographie en cancérologie
Exp. Scient. Françaises, 1964, Paris.

ARIEL V.M., SHERMAN A. et ANDERSON A.
Further results obtained in treatment of cancer of cervix with radiogold.
A.J. Obst. Gyn. 1953.

ARIEL I.M. et RESNICK M.I.
The intralymphatic infusion of cancer destroying agents.
Surge. 1964.

DARGENT M., PAPILLON J., CHASSARD J.L., SAVIN E.
Perspectives offertes par la lymphographie en cancérologie.
Lyon Chir. 1962.

LE BLAYE O.
Introduction de substances étrangères dans le système lymphatique.
Thèse, 1965, Paris.

LEVILLAIN R., CLUZAN R., PERNET P., MAUBON, de MAUBLANC C., THEBOT J., TURPYN.
La perfusion lymphatique dans le traitement des néoplasies malignes à un stade avancé (note préliminaire).
Ann. Sc. Univ. Besançon, 1962,

LEVILLAIN R., CLUZAN R., LE BLAYE O., de MAUBLANC C., PERNET P., TURPYN L.
La perfusion endolymphatique de substances antiblastiques dans le traitement palliatif des néoplasies malignes.
J. de Médecine de Besançon, 1966.

ROUVIERE
Anatomie humaine descriptive et topographique.
T. 3, 1934.

ROUVIERE
Anatomie des lymphatiques de l'homme.
1932.

THEBOT J.
A propos du traitement des tumeurs malignes par chimiothérapie endolymphatique continue.
Mém. Acad. Chir. 1965.

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535: 18—93
535: 18—62